

**Bibliographic Information****Method for preparation of aralkylmethine compounds by aralkylation of activated methine compounds.**

Yamashita, Tetsuya; Tsunemine, Masami; Kodera, Kaoru. (Showa Chemical Co., Ltd., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1999), 4 pp. CODEN: JKXXAF JP 11228500 A2 19990824 Heisei. Patent written in Japanese. Application: JP 98-52733 19980217. Priority: . CAN 131:157653 AN 1999:530968 CAPLUS (Copyright (C) 2006 ACS on SciFinder (R))

**Patent Family Information**

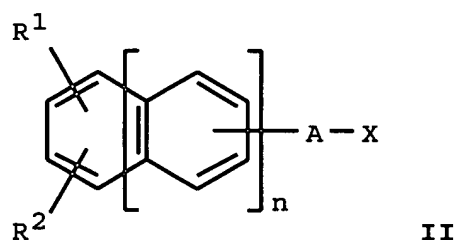
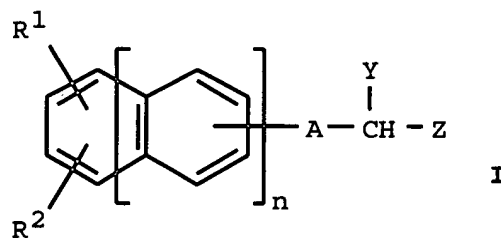
<u>Patent No.</u>	<u>Kind</u>	<u>Date</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
JP 11228500	A2	19990824	JP 1998-52733	19980217

Priority Application

JP 1998-52733 19980217

**Abstract**

The title compds. (I; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, C1-4 alkyl, OH, NO<sub>2</sub>, halo; A = linear or branched alkyl C1-6 alkyl; n = 0,1) are prepd. by alkylation (coupling) of activated methine compds. of formula Y-CH<sub>2</sub>-Z (Y, Z = CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, cyano; wherein R<sub>3</sub> = H, C1-4 alkyl) with aralkyl halides (II; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n, A = same as above; X = halo) in the presence of alkali metal carbonate or bicarbonate. This improved process requires a very short reaction time and is reduced in the formation of dimer (bis) compds. and does not need reaction solvents since the starting material, methine compds., also can be used as the reaction solvent, and efficiently gives I with good filterability. I are useful as intermediates for drugs or agrochems. Thus, 30 mL acetone, di-Me malonate 50.0, 4-nitrobenzyl bromide 10.0, and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> fine powder (consisting of 63.9% grains with grain diam. ≤44 μm and 90.9% grains with grain diam. of ≤100 μm) 12.9 g were added to a flask. An exothermic reaction took place, which raised the temp. from 22° to 48° over 20 min. The reaction mixt. was cooled to 25° and filtered, followed by washing the solid with 30 mL acetone and concg. the combined filtrate and the washing to give 85% di-Me 4-nitrobenzylmalonate of 96.% purity.



Copyright 1994

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-228500

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月24日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

識別記号

F I

C 0 7 C 69/612

C 0 7 C 69/612

67/343

67/343

69/65

69/65

69/732

69/732

Z

201/12

201/12

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平10-52733

(22) 出願日

平成10年(1998) 2月17日

(71) 出願人 000186979

昭和化工株式会社

大阪府大阪市北区堂島 1 丁目 2 番 2 号

(72) 発明者 山下 哲也

大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株

式会社吹田工場内

(72) 発明者 常峰 政美

大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株

式会社吹田工場内

(72) 発明者 小寺 薫

大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株

式会社吹田工場内

(74) 代理人 弁理士 田村 巖

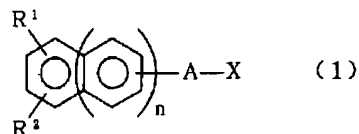
(54) 【発明の名称】 メチン誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 反応時間が極めて短く、副生する 2 量体 (ビス体) の量も少なく濾過性も良く、また溶媒を使用しなくてもよいメチン誘導体の製造方法を提供する。

【解決手段】 一般式 (1) で表される芳香環置換アルキルハライド化合物と一般式 (2) で表される活性メチレン化合物を炭酸アルカリ金属塩もしくは炭酸水素アルカリ金属塩の微細パウダーの存在下、反応させて一般式 (3) で表されるメチン誘導体を得ることを特徴とするメチン誘導体の製造方法。

【化 1】

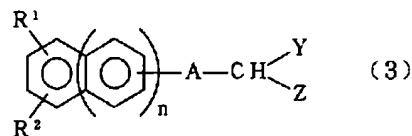


(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ はそれぞれ水素原子、炭素数 1~4 のアルキル基、水酸基、ニトロ基またはハロゲン、A は直鎖又は分岐状の炭素数 1~6 のアルキル基、X はハロゲン、n は 0 または 1 を示す。)

Y-CH<sub>2</sub>-Z (2)

(式中、Y、Z はそれぞれ COOR<sup>3</sup> または CN、R<sup>3</sup> は水素原子または炭素数 1~4 のアルキル基を示す。)

【化 2】



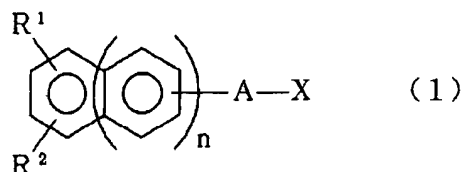
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、A、Y、Z、n は上記に同じ。)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式（1）で表される芳香環置換アルキルハライド化合物と一般式（2）で表される活性メチレン化合物を炭酸アルカリ金属塩もしくは炭酸水素アルカリ金属塩の微細パウダーの存在下、反応させて一般式（3）で表されるメチン誘導体を得ることを特徴とするメチン誘導体の製造方法。

【化1】

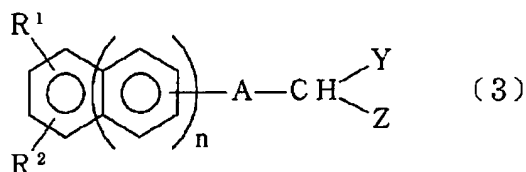


（式中、R¹、R²はそれぞれ水素原子、炭素数1～4のアルキル基、水酸基、ニトロ基またはハロゲン、Aは直鎖又は分岐状の炭素数1～6のアルキル基、Xはハロゲン、nは0または1を示す。）



（式中、Y、ZはそれぞれCOOR³またはCN、R³は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を示す。）

【化2】



（式中、R¹、R²、A、Y、Z、nは上記に同じ。）

【請求項2】 芳香環置換アルキルハライド化合物がニトロベンジルハライドである請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】 炭酸アルカリ金属塩もしくは炭酸水素アルカリ金属塩の微細パウダーの90～100重量%が250μm以下の粒径を有する請求項1に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は医薬、農薬等の中間体として有用なメチン誘導体の改良された製造方法に関する。

【0002】 本発明の上記一般式（3）で表されるメチン誘導体は、例えば特開平3-112948号公報に記載された抗不整脈剤の有効成分として用いられる1,3-ジメチル-6-[2-{N-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-ニトロフェニル)プロピルアミノ}エチルアミノ]-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン等のピリミジンジオン誘導体の製造中間体として有用なN-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-ニトロフェニル)プロピルアミンの、中間体として有用である。

【0003】

【従来の技術】 従来、上記のような一般式（2）で表されるメチン誘導体は、例えばMERCK & CO., INC. 発行のOrganic Name Reactions, page ONR-57 (1983)のMalonic Ester Synthesesの項に、マロン酸ジエチルエステルとナトリウムエトキシドを反応させ、マロン酸ジエチルエステルモノナトリウム塩を得て、これにアルキルハライドを反応させることにより得られる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしこの方法ではナトリウムエトキシドという副資材が必要で、反応中に分離するエタノールを除去することも必要である。なお、この方法では強塩基であるナトリウムエトキシドを使用しているため目的物の選択性が悪く収率が低く、また極めて短い反応時間で生成物を得る旨の記載はない。また同様のことが、より詳細にJOHN WILEY & SONS, INC. 発行のSynthetic Organic Chemistry, page 426～429, Method 264に記載されているが、同様にナトリウムエトキシドという副資材、反応中に分離するエタノールの除去が必要である。なお、この方法でも上記と同様に極めて短い反応時間で高収率で生成物を得る旨の記載はない。

【0005】 更にマロン酸ジエチルエステルとハロゲン化合物を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機アルカリ化合物の存在下に反応させることも知られている。しかし、これらの方法では一般に10時間以上あるいはそれ以上の反応時間がかかり、副生する2量体（ビス体）の量が多く濾過性も悪いものであった。

【0006】 本発明の課題は反応時間が極めて短く、副生する2量体（ビス体）の量も少なく濾過性も良いメチン誘導体の製造方法を提供することにある。また本発明の課題は反応資材の活性メチレン化合物を溶媒として使用でき、別途通常の溶媒を使用しなくてもよいメチン誘導体の製造方法を提供することにある。

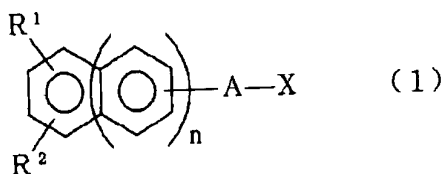
【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明は一般式（1）で表される芳香環置換アルキルハライド化合物と一般式

（2）で表される活性メチレン化合物を炭酸アルカリ金属塩もしくは炭酸水素アルカリ金属塩の微細パウダーの存在下、反応させて一般式（3）で表されるメチン誘導体を得ることを特徴とするメチン誘導体の製造方法に係る。

【0008】

【化3】



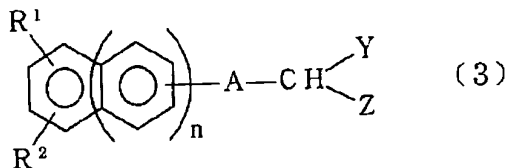
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ はそれぞれ水素原子、炭素数1～4のアルキル基、水酸基、ニトロ基またはハロゲン、Aは直鎖又は分岐状の炭素数1～6のアルキル基、Xはハロゲン、nは0または1を示す。)



(式中、Y、ZはそれぞれCOOR<sup>3</sup>またはCN、R<sup>3</sup>は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を示す。)

【0009】

【化4】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、A、Y、Z、nは上記に同じ。)

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の一般式(1)で表される芳香環置換アルキルハライド化合物の $R^1$ 、 $R^2$ において炭素数1～4のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル等を、ハロゲンとしては塩素、臭素、ヨウ素等を、Aの直鎖又は分岐状の炭素数1～6のアルキル基としては、上記以外にペンチル、ヘキシル等を、Xのハロゲンとしては上記と同様のものを挙げる事ができる。具体的には例えばベンジルクロライド、ベンジルブロマイド、ニトロベンジルクロライド、ニトロベンジルブロマイド、ナフチルメチルクロライド、ナフチルメチルブロマイド、ナフチルエチルブロマイド等を挙げる事ができる。

【0011】一般式(2)で表される活性メチレン化合物の $R^3$ において炭素数1～4のアルキル基としては上記と同様のものを例示することができる。具体的な化合物(2)としては、マロン酸、マロン酸ジメチルエステル、マロン酸ジブチルエステル、マロン酸ジニトリル、シアノ酢酸、シアノ酢酸エチルエステル、シアノ酢酸プロピルエステル等を挙げる事ができる。本発明において炭酸アルカリ金属塩もしくは炭酸水素アルカリ金属塩(以下、単に炭酸塩ということがある。)としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げる事ができる。

【0012】本発明において活性メチレン化合物(2)は、芳香環置換アルキルハライド化合物(1)1モルに対して通常0.5～20モル程度、好ましくは5～15モル程度使用される。炭酸塩の微細パウダーは、その9

0～100重量%が250 $\mu$ m以下の粒径を有するのが好ましく、更にその70～100重量%が100 $\mu$ m以下の粒径を有するのが好ましく、特にその50～100重量%が45 $\mu$ m以下の粒径を有するのが好ましい。炭酸塩の使用量は化合物(1)1モルに対して通常0.1～5モル程度、好ましくは0.5～3モル程度とするのが良い。反応温度は通常-10℃～100℃、好ましくは20～80℃程度である。反応時間は上記微細な炭酸塩を用いたことにより飛躍的に短縮され通常20～30分程度で良く、20～60分もあれば十分である。本発明のこのような短い反応時間は上記のような特殊な炭酸塩を用いたことによるものである。また本発明では無機塩や副生成物であるビス体の濾過性も向上した。

【0013】本発明では用いる活性メチレン化合物

(2)が溶媒の役目を果たすため、特に溶媒を使用する必要はないが、勿論溶媒を使用することもできる。溶媒としては例えばアセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド等を挙げる事ができるが、特に限定されるものではない。本発明の反応により得られるメチン誘導体

(3)としては、具体的には例えばベンジルマロン酸ジメチルエステル、4-ヒドロキシベンジルマロン酸ジエチルエステル、4-ニトロベンジルマロン酸ジメチルエステル等を挙げる事ができる。本発明では上記で得られたメチン誘導体は通常の単離、精製方法により分離することができ、例えば濾過、抽出、濃縮、冷却晶析、貧溶解度溶媒添加による結晶化、クロマトグラフィー等を挙げる事ができる。

【0014】

【実施例】以下に実施例及び比較例を挙げて説明する。

実施例1

200mlのフラスコに、アセトン 30ml、マロン酸ジメチル(98%) 50.0g(370.9mmol)、4-ニトロベンジルブロマイド 10.0g(46.2mmol)、微細炭酸カリウムパウダー(粒径44 $\mu$ m以下が63.9%、粒径100 $\mu$ m以下が90.9%) 12.9g(92.9mmol)を加えると、発熱反応により22℃から48℃に20分で上昇し、この時点で4-ニトロベンジルブロマイドが消失した。25℃まで冷却し、ヌッチェで濾過、アセトン 30mlで洗浄、その後、濃縮、乾燥して4-ニトロベンジルマロン酸ジメチルエステルを得た(収率85%、HPLC純度96.0%)。

【0015】m. p. 82.8～84.0℃

300MHz、<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$ ppm)(CDCl<sub>3</sub>)

8.15(d, j=8Hz, 2H) 7.39(d, j=8Hz, 2H)

3.68～3.77(m, 1H) 3.72(s, 6H)

3.33(d, j=8Hz, 2H)

【0016】実施例2

1000mlのフラスコに、マロン酸ジメチル(98%) 308.9g(2291.2mmol)、4-ニトロベンジルプロマイド 50.0g(229.1mmol)、実施例1で用いた微細炭酸カリウムパウダー 63.7g(458.6mmol)を加えると、発熱反応により18℃から58℃に25分で上昇し、この時点で4-ニトロベンジルプロマイドが消失した。25℃まで冷却し、ヌツチェで濾過、アセトン300mlで洗浄、その後、濃縮、乾燥して4-ニトロベンジルマロン酸ジメチルエステルを得た(収率92.2%、HPLC純度95.63%)。

#### 【0017】実施例3

マロン酸ジメチルの代わりにマロン酸ジエチルを用いた以外は実施例1と同様にして4-ニトロベンジルマロン酸ジエチルエステルを得た(収率85%、HPLC純度96.0%)。

【0018】m. p. 58.5~59.2℃

300MHz、<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm) (CDCl<sub>3</sub>)

8.15 (d, j=8Hz, 2H) 7.39 (d, j=8Hz, 2H)

4.28 (q, 4H) 3.70 (t, 1H) 3.33

(d, 2H)

1.42 (t, 6H)

#### 【0019】比較例1

200mlのフラスコに、アセトン 30ml、マロン酸ジメチル(98%) 50.0g(370.9mmol)、4-ニトロベンジルプロマイド 10.0g(46.2mmol)、炭酸カリウム(粒径150μm以下が2.1%) 12.9g(92.9mmol)を加え室温で反応を行った。3時間後、4-ニトロベンジルプロマイドが消失していなかった為、更に還流温度まで加熱し10時間反応を行った。しかし、この時点で4-ニトロベンジルプロマイドが完全に消失せず、20%残った状態であった。

#### 【0020】

【発明の効果】本発明では反応時間が極めて短く、副生する2量体(ビス体)の量も少なく濾過性も良く目的とするメチン誘導体を効率良く製造することができる。また本発明では反応資材の活性メチレン化合物を溶媒として使用でき、別途通常の溶媒を使用しなくてもメチン誘導体を製造することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

C07C 205/56

253/30

255/33

255/35

255/36

識別記号

F I

C07C 205/56

253/30

255/33

255/35

255/36

100

100